Aus der Universitäts-Frauenklinik, Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. Martius.

Die Wirkung der Stilbenpräparate auf die Schamfuge des Meerschweinchens

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät

der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 7. März 1940

von

Ilse Hoffmann

aus

Berlin-Zehlendorf.

Buchdruckerei Adolf Spitze, Berlin N 54, Brunnenstr. 7 / Fernspr. 42 89 09

Dekan: Prof. Dr. Stich.
Berichterstatter: Prof. Dr. Martius.
Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1940.

Seit den ersten Tierversuchen des Göttinger Physiologen Berthold im Jahre 1849 ist die Klärung der Zusammenhänge zwischen der Hormonproduktion der weiblichen Geschlechtsorgane und deren zyklischen Vorgängen von großem Interesse gewesen.

Berthold hatte durch Versuche an Hähnen das Vorhandensein eines Hormones bewiesen, das die Gestaltung des männlichen Organismus bewirkt. Erst 1895 machte man die ersten Versuche einer Eierstocküberpflanzung und erkannte, daß dadurch die Ausfallserscheinungen nach einer Kastration, nämlich die Atrophie der zurückbleibenden Geschlechtsorgane und die Umstimmung des weiblichen Organismus wieder schwanden.

Inzwischen ist es gelungen, das Wesentliche der gesamten Sexualhormonforschung zu erkennen. Durch unzählige experimentelle Ergebnisse im Tierversuch und am Menschen sind wir heute in der Lage, die innersekretorischen Funktionen des Ovariums durch seine Hormone zu ersetzen.

Die kleinen Nager sind besonders geeignete Versuchstiere für die Erforschung der brunstauslösenden Hormone. Bei ihnen erstrecken sich, genau wie beim Menschen, die zyklischen Vorgänge am Genitalapparat über das ganze Jahr. Hinzu kommt, daß das Scheidenepithel der kleinen Nager unter der Einwirkung des Ovarialhormons während der Brunstphase charakteristische Veränderungen zeigt.

Daß das Ovar einen brunstauslösenden Stoff enthält, bewiesen Marshall und Jolly 1906. Sie kastrierten eine brünstige Hündin und spritzten deren Ovarialauszug einer nicht brünstigen Hündin ein, deren Vaginalsekret sich darauf in einer für die Brunst typischen Weise verwandelte. Solche Ovarialauszüge hat man später jugendlichen, kleinen Nagern nach zuvor ausgeführter Kastration subcutan gespritzt und täglich das Scheidensekret untersucht. Es fand sich darin das sogenannte Schollenstadium, wie es für die Brunst physiologisch ist. Der Umbau der Vaginalschleimhaut vollzieht sich folgendermaßen: Im Ruhezustand sind im Vaginalsekret Epithelien und Leukozyten enthalten. Mit der Follikelreifung geht eine Wucherung der Uterus- und Vaginalschleimhaut einher. Die Leukozyten verschwinden, im Scheidensekret erscheinen abgestoßene, kernlose, verhornte Epithelien, die man mit Schollen bezeichnet.

Auf Grund dieser besonderen Eigenarten und charakteristischen Veränderungen am Genitale sind die kleinen Nager zu Testtieren für die Ovarialhormone geworden.

Die Ovarialauszüge wirken auch auf das Beckenwachstum in dem Sinne, daß dieses gefördert wird und die Form des Beckens sich der des geschlechtsreifen Weibchens angleicht. Beim weiblichen Geschlecht kommt während der Gravidität eine Weiterstellung der

Symphyse und der gelenkigen Verbindungen der Beckenknochen zustande. Denn der knöcherne Beckengürtel hat außer der Aufgabe der Statik und Kinetik den Anforderungen der Geburt zu genügen. Schon die alten Ärzte stellten durch äußere Untersuchung fest, daß während der Schwangerschaft eine Lockerung der Beckenbänder auftritt. Die anatomischen Beweise dieser Schwangerschaftsveränderungen erbrachten Löschke und Putschar. Martius konnte mit Hilfe von Röntgenaufnahmen eine deutlich meßbare Verbreiterung der Schamfuge während der Schwangerschaft feststellen, die nach Ablauf des Puerperiums zurückging. Diese Untersuchungen wurden von Bud, Heymann und Lundqvist bestätigt. v. Massenbach zeigte in seinen Versuchen eine nachweisbare, passive Verschieblichkeit der beiden Beckenhälften am Ende einer Schwangerschaft, die nach der Geburt bald wieder zurückging.

Nach Ansicht von Martius hat diese passive Beweglichkeit der Beckengelenke in der Schwangerschaft auch eine gewisse geburtsmechanische Bedeutung. Es ist zwar nicht möglich, daß durch sie ein hochgradiges Mißverhältnis zwischen Geburtsobjekt und knöchernem Geburtskanal überwunden werden kann, aber die Schmiegsamkeit des aufgelockerten Beckenringes erleichtert doch die Einpassung des kindlichen Kopfes in die Beckenhöhle. In orthopädischer Hinsicht spielen diese Vorgänge beim Menschen eine wichtige Rolle. Martius hat darauf hingewiesen, daß durch den aufrechten Gang des Menschen der weibliche Körper eine verminderte statische Festigkeit zugunsten der Geburtsvorgänge besitzt.

Für einige Säugetiere ist die Erweiterungsfähigkeit des knöchernen Geburtskanals von großer Bedeutung. Bei den Tieren, die im Verhältnis zu der Größe der Beckenhöhle zu große und weit entwickelte Junge zur Welt bringen, ist eine Auflockerung der Beckenverbindungen notwendig. Beim graviden Meerschweinchen ist dieser Vorgang besonders auffällig.

Schon 1854 stellte Duncan beim Meerschweinchen eine Erschlaffung der Beckenbänder während der Schwangerschaft fest, die außerhalb derselben nicht vorkam. Diese Erscheinung wurde seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts von mehreren Forschern, wie Owen, Stirling, Bland-Sutton, Granzow u.a. bestätigt. Nach den Untersuchungen von Granzow ergibt sich folgender geburtsvorbereitender Vorgang: Die Gravidität dauert etwa 72 Tage. Bereits in den ersten Wochen lockert sich die Symphyse etwas auf, nimmt dann an Verbreiterung langsam zu, und in den letzten 10 Tagen vor der Geburt ist die Erweiterung auffällig schnell und ausgiebig erfolgt. Die Auflockerung des Symphysen-Zwischengewebes ist jetzt so hochgradig, daß man einen Finger leicht zwischen beide Schambeinknochen einlegen kann. In der Schamfuge kommt es zu einer Wucherung der Zellen und zu einer starken Durchsaftung des Gewebes. Es entstehen zahlreiche Hohlräume, die dem Gewebe ein kavernöses Aussehen geben. So beruhen also diese Vorgänge beim Meerschweinchen auf einem gewaltigen Wachstum

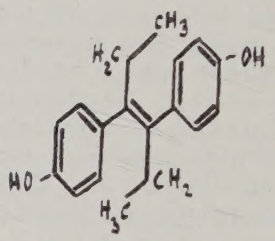
im Bindegewebe der Symphyse. Durch dieses Auseinanderklappen des Beckens wird die Geburt der großen Jungen ermöglicht. 10 bis 12 Tage nach der Geburt hat sich die Rückbildung vollzogen, doch bleibt eine geringe Verbreiterung des Symphysen-Zwischenraumes bestehen.

Nachdem alle Forscher diese Graviditätsveränderungen in der Schamfuge bestätigt hatten, ergab sich die Frage nach der Ursache dieser Auflockerungsvorgänge, die in den letzten Jahren viele Untersucher beschäftigt hat. Die verschiedensten Theorien sind darüber aufgestellt und mehrfach besprochen worden, so daß wir an dieser Stelle nicht näher darauf eingehen wollen. Uns interessieren in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Löschke, Putschar, Hisaw, Möhle, Clauberg, Tapfer und Haslhofer. Schon Löschke und Putschar vermuteten, daß die Auflockerung der Schamfuge endokrinen Einflüssen zuzuschreiben sei. Hisaw glaubte, daß allein die Wirkung des Corpus luteum-Hormons die Ursache dieser Weiterstellung sei. Dagegen erreichte Möhle und zugleich de Fremery, Tausk und Kober eine stärkere Verbreiterung durch größere Dosen Follikelhormon und durch Corpus luteum-Hormon nach Vorbehandlung mit Follikelhormon. Möhle lehnt also, im Gegensatz zu Hisaw, eine Spezifität des Corpus luteum-Hormons für die Symphysenauflockerung ab. Tapfer und Haslhofer, die sich zuletzt mit dieser Frage beschäftigten, konnten beweisen, daß nur reines Follikelhormon eine einwandfreie Weiterstellung der Beckengelenke des Meerschweinchens in der Schwangerschaft bewirkt. Das Follikelhormon ist also für diesen Vorgang spezifisch.

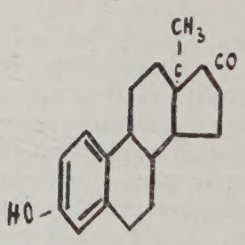
Es ist damit erwiesen, daß die Erweiterung der Symphyse durch die Produktion des Follikelhormons hervorgerufen wird.

Nachdem Butenandt die chemische Konstitution der Follikelhormone Oestron und Oestradiol aufgeklärt hatte, erhob sich die Frage, ob man nicht diesen natürlichen Wirkstoff durch leicht zugängliche synthetische Verbindungen ersetzen könnte. Zuerst suchte man zu klären, von welcher Stelle des chemischen Körpers die brunsterregende Wirksamkeit ausgeht. Dabei stellte sich heraus, daß diese von der phenolischen OH-Gruppe des Oestrons abhängt. Es zeigte sich, daß die oestrogene Wirksamkeit, entgegen der ursprünglichen Annahme, nicht an ein bestimmtes Ringsystem gebunden ist. Auch glaubte man zuerst, daß brunsterregende Wirksamkeit nur von Verbindungen mit Phenantrencharakter zu erwarten sei. Dagegen fanden Dodds und Mitarbeiter, daß viel einfacher gebaute Stoffe diese Wirkung zeigen, nämlich Verbindungen der Diphenylmethan- und der Diphenyläthangruppe. Diese Stoffe standen zwar qualitativ der Wirkung des Oestrons nicht nach, zeigten aber eine viel geringere biologische Aktivität. Das Dioxydiphenyl, die einfachste dieser Verbindungen, blieb hinter der Wirksamkeit des Oestrons um das 100 000 fache zurück.

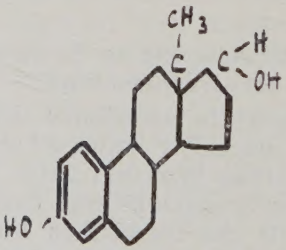
In mühevollen Untersuchungen kamen D o d d s und Mitarbeiter durch Einführung von Doppelbindung und Polymerisation zur Entdeckung der Stilbenderivate, von denen das Dioxydiäthylstilben die größte oestrogene Wirksamkeit entfaltet. Bei dem Dioxydiäthylstilben handelt es sich um ein Zweiringsystem, abgeleitet vom Diphenyläthan, das chemisch zwar von den natürlichen Hormonen Oestron und Oestradiol weitgehend verschieden ist, pharmakodynamisch aber dasselbe leistet, ja sie sogar an oestrogener Wirksamkeit übertrifft.



= Dioxydiäthylstilben
$C_{18}\ H_{20}\ O_2$



= Oestron
$C_{18}\ H_{22}\ O_2$

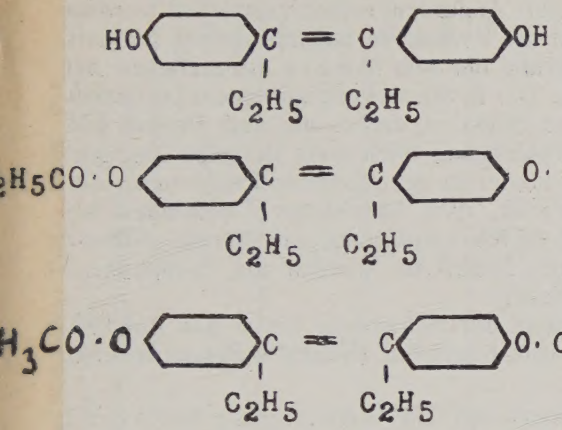


= Oestradiol
$C_{18}\ H_{24}\ O_2$

Die tierexperimentellen Untersuchungen von G r a b , L i n d e m a n n u. a. ergaben, daß die Wirkungen des Dioxydiäthylstilben auf den Geschlechtsapparat weitgehend mit denjenigen der körpereigenen Brunststoffe übereinstimmen. In quantitativer Hinsicht stellte man eine Überlegenheit des Dioxydiäthylstilben fest.

Das Dioxydiäthylstilben ist von den Bayer I. G. Farben als **Cyren** in den Handel gekommen. Das reine Dioxydiäthylstilben wird mit **Cyren A** bezeichnet. Um den von den weiblichen Sexualhormonen bekannten Estereffekt zu erzielen, wurde eine Veresterung der 2 phenolischen OH-Gruppen des Dioxydiäthylstilben mit 2 Mole-

külen Säure vorgenommen. **Cyren B** ist der Di-Propionsäureester und **Cyren C** der Di-Essigsäureester des Dioxydiäthylstilben.



= Dioxydiäthylstilben
Cyren A

= Dioxydiäthylstilben-Dipropionat
Cyren B

= Dioxydiäthylstilben-Diazetat
Cyren C

Diese beiden Ester werden in ihrer Wirksamkeit mit Oestradiol-Benzoat verglichen. Die tierexperimentellen Untersuchungen ergaben, daß hinsichtlich der oestrogenen Wirksamkeit Cyren B am längsten wirkt, dann folgt Cyren C und zuletzt Oestradiol-Benzoat. Der Grund für diese Unterschiede scheint in der verschiedenen Verseifungsgeschwindigkeit der Ester zu liegen. Cyren C wird schneller verseift als Cyren B, die Wirkung beginnt daher rascher, hält aber nicht so lange an, weil der Wirkstoff schneller ausgeschieden wird. Daraus erklärt sich die Überlegenheit des Cyren B. Im Vergleich zu Oestradiol--Benzoat ist Cyren B etwa doppelt und Cyren C = 1,5 mal so wirksam. Um den gleichen Effekt zu erzielen, sind daher die Cyren C - Ampullen höher dosiert als die Cyren B - Ampullen. Man erreicht also mit 1 mg Cyren B und mit 1,5 mg Cyren C das gleiche wie mit 2 mg Oestradiol-Benzoat.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, die Wirkung der Stilbenpräparate auf die Schamfuge des Meerschweinchens zu prüfen und diese mit dem natürlichen Follikelhormon in Beziehung zu setzen und zu vergleichen.

In unseren Versuchen kamen nur virginelle, kastrierte Tiere zur Verwendung, um jeglichen Einfluß von seiten der eigenen Hormone der Tiere auszuschalten. Wir benutzten das uns von der I. G. Farben zur Verfügung gestellte Cyren B und Cyren C und zum Vergleich das natürliche Follikelhormon Progynon B oleosum, das uns die Firma Schering überließ. Wir verzichteten auf eine Prüfung der Wirkung des Cyren A, da dieses nur nach Darreichung per os volle Wirksamkeit entfaltet. Die zu prüfenden Präparate wurden den Tieren 4 mal alle 2 Tage subcutan injiziert. Im Laufe des ganzen Versuches wurden die Symphysen der Tiere täglich röntgenologisch untersucht. Zur

Kontrolle wurde ein Tier ohne Zufuhr der Präparate täglich geröntgt. Bei den Röntgenaufnahmen mußte darauf geachtet werden, daß immer der gleiche Fokus-Filmabstand eingestellt wurde, um vergleichsfähige Bilder zu erhalten. Außerdem mußte vermieden werden, daß die Schwanzknochen in die Symphyse hineinprojiziert wurden. Beides wurde durch Ausführung der von Möhle angegebenen Art erreicht. Wir befestigten das Tier in Sitzstellung auf einem besonders konstruierten Stuhl mit einer Binde so, daß es mit dem Becken fest auf dem Film saß. Der Strahlengang blieb stets derselbe dadurch, daß die Schamfugengegend immer in dem gleichen Punkt unter der Röntgenröhre eingestellt wurde. Wir belichteten 2 Sekunden bei 110 cm Fokus - Filmabstand, 55 KV. - Spannung und 50 mA. - Stromstärke. An den gewonnenen Negativen wurden die Symphysen-Breiten untereinander verglichen.

Nachdem die Auflockerung der Schamfuge durch das Follikelhormon erwiesen ist, sind wir folgenden Fragen tierexperimentell nachgegangen:

1. Bewirken die Stilbene überhaupt eine Weiterstellung der Schamfuge des Meerschweinchens?
2. Welches ist die geringste Menge Cyren und Progynon, mit der eine Schamfugenerweiterung noch zu erreichen ist?
3. Wie verhält sich das Cyren im Vergleich zum Progynon in bezug auf die Stärke und Dauer der Auflockerung?

Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsanordnungen sind in einer Tabelle zusammengestellt. Die bestehenden Differenzen im Verhalten der einzelnen Tiere jeder Gruppe, die man der biologischen Schwankungsbreite zuschreiben muß, sind so gering, daß wir wegen der besseren Übersicht die Durchschnittswerte jeder Gruppe errechnet haben.

Gruppe	Zahl der Tiere	Präparat	Dosierung	Beginn der Wirkung in Tagen vom Injektionsbeginn	Höhepunkt der Wirkung in Tagen vom Injektionsbeginn	Ende der Wirkung in Tagen vom Injektionsbeginn	Dauer der maximalen Verbreiter. in Tagen	Grad der Verbreiterung
I:	4	Cyren B	4 mal 0,1 mg = 2 000 I. B. E.	7	11	19	6	sehr deutlich
	4	Cyren C	4 mal 0,1 mg = 1 300 I. B. E.	7	10	19	4	deutlich
	4	Progynon	4 mal 0,1 mg = 1 000 I. B. E.	4	15	39	1	sehr stark
II:	4	Cyren B	4 mal 0,05 mg = 1 000 I. B. E.	7	12	30	7	deutlich
	4	Cyren C	4 mal 0,05 mg = 650 I. B. E.	7	10	15	4	gering
	4	Progynon	4 mal 0,05 mg = 500 I. B. E.	6	10	20	1	sehr deutlich
III:	4	Cyren B	4 mal 0,025 mg = 500 I. B. E.	8	12	25	7	deutlich
	4	Cyren C	4 mal 0,025 mg = 300 I. B. E.	8	8	23	5	gering
	4	Progynon	4 mal 0,025 mg = 250 I. B. E.	5	7	17	1	deutlich
IV:	4	Cyren B	4 mal 0,01 mg = 200 I. B. E.	9	12	23	6	gering
	4	Cyren C	4 mal 0,01 mg = 130 I. B. E.	7	12	21	4	ganz gering
	4	Progynon	4 mal 0,01 mg = 100 I. B. E.	8	12	15	1	gering
V:	4	Cyren B	4 mal 0,3 mg = 6 000 I. B. E.	8	20	30	8	sehr deutlich
	4	Cyren C	4 mal 0,3 mg = 4 000 I. B. E.	9	18	25	5	deutlich
	4	Progynon	4 mal 0,3 mg = 3 000 I. B. E.	4	8	35	1	stark
VI:	4	Cyren B	4 mal 0,5 mg = 10 000 I. B. E.	7	19	32	11	sehr deutlich
	4	Cyren C	4 mal 0,5 mg = 6 500 I. B. E.	7	18	31	8	deutlich
	4	Progynon	4 mal 0,5 mg = 5 000 I. B. E.	4	12	36	1	stark
VII:	4	Cyren B	4 mal 0,005 mg = 100 I. B. E.					keine
	4	Cyren C	4 mal 0,005 mg = 65 I. B. E.					keine
	4	Progynon	4 mal 0,005 mg = 50 I. B. E.					keine

Gruppe I. 4 Tieren wird 4 mal alle 2 Tage 0,1 mg Cyren B subcutan eingespritzt. Ebenso erhalten 4 Tiere 4 mal 0,1 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,1 mg Progynon B oleosum in den gleichen Zeitabständen. Nach 7 Tagen ist bei den mit Cyren behandelten Tieren eine Auflockerung röntgenologisch festzustellen, dagegen tritt nach der Progynon-Injektion die Weiterstellung schon nach 4 Tagen ein. Die langsam stärker werdende Auflockerung kann durch tägliche Röntgenaufnahmen genau verfolgt werden. Die maximale Schamfugenverbreiterung der mit Cyren B behandelten Tiere hält 6 Tage an, Cyren C erweitert nur 4 Tage in gleichbleibender Stärke, und bei den Progynon-Injizierten ist der Höhepunkt schon nach einem Tag beendet. Die Gesamtwirkung ist bei den mit Cyren behandelten Tieren nach 19 Tagen abgeklungen, bei den mit Progynon behandelten erst nach 39 Tagen.

Die Tiere aller folgenden Gruppen werden in den gleichen Zeitabständen injiziert wie die der ersten Gruppe.

Gruppe II. 4 Tiere erhalten 4 mal 0,05 mg Cyren B, 4 Tiere 4 mal 0,05 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,05 mg Progynon.

Gruppe III. 4 Tiere erhalten 4 mal 0,025 mg Cyren B, 4 Tiere 4 mal 0,025 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,025 mg Progynon.

Gruppe IV. 4 Tiere erhalten 4 mal 0,01 mg Cyren B, 4 Tiere 4 mal 0,01 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,01 mg Progynon.

Die Ergebnisse der Gruppen II, III und IV sind praktisch dieselben. Auch hier tritt die Auflockerung der Schamfuge beim Cyren später ein als beim Progynon. Die maximale Verbreiterung ist bei den mit Progynon behandelten Tieren wieder nach einem Tage beendet, während sie bei den Cyren-Injizierten mehrere Tage anhält. Nur hinsichtlich der Gesamtdauer der Wirkung zeigt sich, daß bei niedrigerer Dosierung die Wirkung des Cyren B und C länger anhält als die des Progynon. Um sicher zu gehen, daß dieses Ergebnis nicht nur ein Zufallsbefund ist, werden noch 2 Gruppen mit höherer Dosierung angesetzt.

Gruppe V. 4 Tiere erhalten 4 mal 0,3 mg Cyren B, 4 Tiere 4 mal 0,3 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,3 mg Progynon.

Gruppe VI. 4 Tiere erhalten 4 mal 0,5 mg Cyren B, 4 Tiere 4 mal 0,5 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,5 mg Progynon.

Das Ergebnis bestätigt, daß bei dieser höheren Dosierung die Gesamtwirkung des Progynon eine längere ist.

Um den Schwellenwert zu ermitteln, bei dem gerade noch eine Auflockerung der Schamfuge zu erreichen ist, wird eine weitere Gruppe in den Versuch genommen.

Gruppe VII. 4 Tiere erhalten 4 mal 0,005 mg Cyren B, 4 Tiere 4 mal 0,005 mg Cyren C und 4 Tiere 4 mal 0,005 mg Progynon.

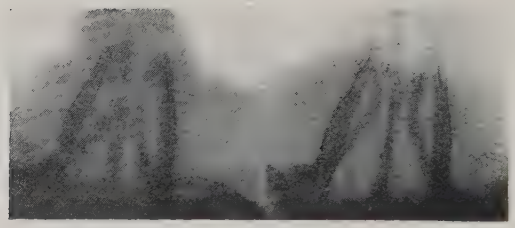
Es ergibt sich, daß bei einer Dosis von 0,005 mg keine Verbreiterung mehr nachzuweisen ist.

Vergleichen wir die Wirkung des Cyren B und C auf die Schamfuge mit der des Progynon, so läßt sich folgendes feststellen:

1. Die Stilbenpräparate bewirken, ebenso wie das Progynon eine Weiterstellung der Symphyse.
2. Mit einer Dosierung von 0,005 mg ist weder bei den mit Cyren behandelten Tieren noch durch eine Injektion des Progynon eine Verbreiterung der Schamfuge nachzuweisen.
3. Die Wirkung des Cyren auf die Schamfuge tritt im allgemeinen später ein als die des Progynon.
4. Die maximale Verbreiterung der Symphyse hält bei den mit Cyren B behandelten Tieren durchschnittlich 8 Tage an, bei den mit Cyren C behandelten 5 Tage und bei den Progynon-Injizierten nur 1 Tag.
5. Die Dauer der Gesamtwirkung dagegen scheint sich nach der Höhe der Dosierung zu richten. Bei einer niedrigeren Dosierung von 0,05 mg, 0,025 mg und 0,01 mg hält die Gesamtwirkung des Cyren wesentlich länger an als die des Progynon.
6. Ein weiterer Unterschied liegt in dem Grad der Verbreiterung. Die Auflockerung erfolgt beim Progynon in viel stärkerer Weise als beim Cyren, und das Cyren B ist hierin wieder dem Cyren C überlegen (Abbildungen siehe am Schluß der Arbeit).

Man darf aus den tierexperimentellen Ergebnissen nicht allzu weitgehende Rückschlüsse auf die menschlichen Verhältnisse ziehen, was ja infolge des gleichen Anwendungsgebietes nahe liegen würde. Aber so viel läßt sich doch sagen, daß hinsichtlich der maximalen Verbreiterung der Erfolg des Progynons zwar stärker ist, aber schnell wieder abklingt. Es wäre also eine neue Injektion erforderlich, um den Effekt aufrechtzuerhalten. Die Wirkung des Cyren dagegen ist nicht so stark, hält aber wesentlich länger an. In dem Bestreben, einen schnellen Erfolg zu erzielen, müßte man demnach mit Progynon behandeln; wenn man aber einen längeren Effekt erreichen will, so wäre dafür das Cyren geeigneter.

Irgendwelche toxischen Schäden durch die Stilbenpräparate wurden von uns nicht beobachtet.

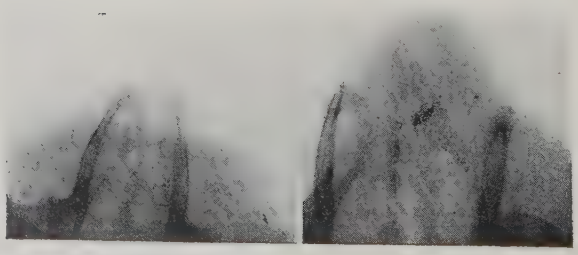


Cyren B

unbehandelt 11 Tage nach Injektionsbeginn
(Höhepunkt der Wirkung)

Cyren C

unbehandelt 12 Tage nach Injektionsbeginn
(Höhepunkt der Wirkung)



Progynon

unbehandelt 15 Tage nach Injektionsbeginn
(Höhepunkt der Wirkung)

Schrifttum.

Berthold: Zitiert nach Trendelenburg: Die Hormone. Springer, 1929.
Bland-Sutton: Brit. med. J. 2, 976/977, 1911.
Bud: Zbl. Gynäk. 19, 1932.
Butenandt: Zbl. Gynäk. 2, 71, 1935.
Clauberg: Klin. Wschr. 10, 1949, 1931.
Dodds: Nature London. Bd. 139, 627, 1937.
Duncan: Zitiert nach Hisaw.
de Fremery, Tausk u. Kober: Acta Brev. Neerlandica 1, 146, 1931.
Grab: M. Med. Wschr. 12, 436, 1939.
Granzow: Arch. Gynäk. 139, 317, 1930.
Haslhofer: Arch. Gynäk. 147, 169, 1931.
Heymann u. Lundqvist: Acta obstetr. scand. XII, 2.
Hisaw: Physiologic. Zool. 2, 55, 1929.
Lindemann: Zbl. Gynäk. 13; 719; 1939.
Löschke: Arch. Gynäk. 96, 525, 1912.
Marshall u. Jolly: Results of removal and transplantation of ovaries. Transact. of the roy. soc. of Edinburgh. Vol. 45, 1907.
Martius: M. m. Wschr. 10, 375, 1933. Die Kreuzschmerzen der Frau, Gynäkolog. Orthopädie. Thieme, Leipzig, 1933.
v. Massenbach: Inaug. Diss. 1933.
Möhle: Zbl. Gynäk. 7, 391, 1933.
Owen: Anatomy of vertebrates, London, 2, 380, 1866.
Putschar: Entwicklung, Wachstum und Pathologie der Beckenverbindungen des Menschen mit besonderer Berücksichtigung von Schwangerschaft, Geburt und ihren Folgen. Fischer, Jena, 1931.
Stirling: Brit. med. J. 2, 777, 1902.
Tapfer u. Haslhofer: Arch. Gynäk. 159, 313, 1935.

Lebenslauf.

Am 30. März 1915 wurde ich als Tochter des Studienrats Dr. phil. Karl Willy Hoffmann und seiner Frau Rose, geb. Schütze in Berlin-Schöneberg geboren. Nach vier Grundschuljahren besuchte ich die Deutsche Oberschule in Berlin-Zehlendorf, wo ich im Februar 1934 die Reifeprüfung bestand. Vom November 1934 bis zum März 1935 war ich im Arbeitsdienst in Zanzhammer bei Landsberg/Warthe. Vom Sommersemester 1935 bis zum Sommersemester 1939 studierte ich Medizin an den Universitäten Göttingen, Kiel und Freiburg. In Göttingen bestand ich im Juni 1937 die ärztliche Vorprüfung. Am 6. September 1939 bekam ich nach Abschluß des 9. Semesters in Göttingen die Bestallung als Arzt.